

氏名	横 田 和 昭
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2454号
学位授与の日付	平成15年3月25日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学(三)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Role of Bradykinin in Renoprotective Effects by Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist in Salt-sensitive Hypertension (食塩感受性高血圧におけるアンジオテンシンⅡタイプ1受容体 拮抗薬による腎保護作用に果たすブラジキニンの役割の検討)
論文審査委員	教授 梶谷 文彦 教授 森田 潔 教授 西堀 正洋

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ブラジキニンが慢性的な食塩感受性高血圧モデルにおいてアンジオテンシンⅡタイプ1受容体拮抗薬(AT1A)によってもたらされる腎保護作用に関与しているかどうかを検討するために、8%の高食塩食にて飼育した Dahl 食塩感受性ラット(Control 群)に7週間、AT1A(candesartan 1 mg/kg/day)、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬(BKB2A; FR172375 30 mg/kg/day)の単独投与と、AT1A と BKB2A の同時投与を行った。血圧は経時的に上昇したが、4群間で差を認めなかった。組織学的には、Control 群で認められた糸球体硬化、細胞増殖などの腎組織障害は AT1A 投与により有意に改善したが、この効果は BKB2A の同時投与にて消失した。組織学的変化と一致して、腎機能(クレアチニークリアランス)も AT1A 投与群で Control 群に比較して有意の改善を認めたが、この効果は BKB2A の同時投与にて消失した。尿中 NO<sub>x</sub>、PGE<sub>2</sub> 排泄量は AT1A 投与で増加傾向を示したが、BKB2A の同時投与では増加傾向は認められなかった。以上より、食塩感受性高血圧において、AT1A 投与による糸球体障害進展の抑制作用には、内因性のブラジキニンが重要な役割を果たすことが明らかとなった。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

ブラジキニンが慢性的な食塩感受性高血圧モデルにおいてアンジオテンシンⅡタイプ1受容体拮抗薬(AT1A)によってもたらされる腎保護作用に関与しているかどうかを検討するために、8%の高食塩食にて飼育した Dahl 食塩感受性ラット(Control 群)に7週間、AT1A(candesartan 1 mg/kg/day)、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬(BKB2A; FR172375 30mg/kg/day)の単独投与と、AT1A と BKB2A の同時投与を行った。血圧は経時的に上昇したが、4群間で差を認めなかった。Control 群で認められた腎組織障害は AT1A 投与により有意に改善したが、この効果は BKB2A の同時投与にて消失した。腎機能(クレアチニークリアランス)の改善とその消失は、組織学的変化と一致した。尿中 NO<sub>x</sub>、PGE<sub>2</sub> 排泄量は AT1A 投与で増加傾向を示したが、BKB2A の同時投与では増加傾向は認められなかった。以上、食塩感受性高血圧において、AT1A 投与による糸球体障害進展の抑制作用には、内因性のブラジキニンが重要な役割を果たすことを明らかにしたもので、腎生理学および臨床において価値がある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。